

Würzburg, 1959

Aus der Med. Universitäts- Poliklinik Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

ZUR FRAGE DER

KONKORDANZ DES C- REAKTIVEN PROTEINS

UND DES PLASMAFIBRINOGENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Schmitt

aus

Schöllkrippen bei Alzenau

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Med. Universitäts- Poliklinik Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

ZUR FRAGE DER
KONKORDANZ DES C- REAKTIVEN PROTEINS
UND DES PLASMAFIBRINOGENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Karl Schmitt

aus

Schöllkrippen bei Alzenau

Würzburg 1959

Referent: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

Tag der Promotion: 14. 7. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern und meiner Frau Hermine
in Dankbarkeit gewidmet

Zur Messung der Körpertemperatur, zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, des Plasmafibrinogens und der Leukozytenzählung gesellten sich in neuerer Zeit andere Laboratoriumsreaktionen, die für den Arzt wichtige Hilfsmittel bei der Erkennung und Beurteilung von Krankheitsprozessen - vor allem im akuten Stadium - sein können. Hier sei an die Bestimmung gewisser Kohlenhydrate (z.B. Hexosamine), Mukoproteine und Antihyaluronidasen erinnert. Die größte Bedeutung unter diesen "acute phase reactants" (=Reaktionsstoffen der akuten Erkrankungsphase) erlangte jedoch das C-reaktive Protein, dessen Nachweis - nicht zuletzt wegen seiner Einfachheit in technischer Hinsicht - in jüngster Zeit breitere klinische Anwendung fand.

Geschichtliches

Bei der Erforschung der Antikörper gegen verschiedene Pneumokokkenbestandteile stießen TILLET und FRANCIS jr.¹ 1930 erstmals im Serum Pneumoniekranker auf eine Substanz, die mit der Fraktion C des Pneumokokkenleibes, einem typen- unspezifischen Polysaccharid, eine Präzipitationsreaktion lieferte.

Gegen die ursprüngliche Ansicht der beiden Entdecker, es könnte sich bei dieser Substanz um einen spezifischen Pneumokokkenantikörper handeln, sprachen die Befunde zahlreicher Autoren (ABERNETHY und AVERY², ASH³, HEDLUND⁴, McLEOD⁵), die sie bei einer Reihe anderer bakterieller Erkrankungen (Salmonella- Infektionen, Osteomyelitis, Tuberkulose, bakterielle Endokarditis) - vorwiegend im akuten Stadium - nachweisen konnten. Wegen des Auftretens in der akuten Phase des Krankheitsverlaufs wurde die neue Substanz, deren Eiweißnatur inzwischen erkannt worden war (ABERNETHY²), im angloamerikanischen Schrifttum zuerst "acute phase protein" genannt. Die heute gebräuchlichere Bezeichnung C-reaktives Protein, abgekürzt CRP, leitet sich von der Fällbarkeit dieses Eiweißkörpers mit dem somatischen C- Polysaccharid der Pneumokokken her und schließt - ein Vorzug gegenüber der älteren Benennung - eine Verwechselung mit anderen bei akut entzündlichen Vorgängen im Serum auftretenden Proteinen (Mukoproteine, unspezifische Antihyaluronidasen) aus.

1939 beobachtete LÖFSTRÖM⁶, daß Seren von Kranken mit akuten Entzündungen bei verschiedenen Pneumokokkenstämmen eine unspezifische

Kapselschwellung hervorriefen. Fünf Jahre später glückte dem gleichen Forscher ⁷ der Identitätsnachweis dieser für die Kapselschwellung verantwortlichen Substanz mit dem CRP.

Keiner der vielen Untersucher vermochte den neu entdeckten Eiweißkörper im menschlichen Normalserum aufzufinden. Im Tierreich ließ er sich bis heute nur bei einer bestimmten Affenart (*Macacus cynomolgus*) nachweisen, wenn zuvor experimentell eine Pneumonie (Typ III) gesetzt worden war.

Ein dem CRP stofflich ähnliches, in immunbiologischen Eigenschaften jedoch von ihm verschiedenes Eiweiß konnte beim Kaninchen festgestellt werden (LÖFSTRÖM ⁸, ANDERSON und McCARTY ⁹) und wurde von ANDERSON mit Protein Cx bezeichnet. Dem letztgenannten Versuchstier sollte jedoch in einem anderen Sinn in der Weiterentwicklung der CRP-Forschung eine wichtige Rolle zufallen: Nach der Isolierung und Reindarstellung durch McLEOD und AVERY ⁵ und nach der Kristallisierung durch McCARTY ¹⁰ erwies sich das CRP als ein starkes Antigen für das Kaninchen, das auf die parenterale Einverleibung dieses Eiweißkörpers mit der Bildung eines hochspezifischen Antiserums antwortete.

Auf der Grundlage dieser Antigen-Antikörper-Reaktion entwickelten ANDERSON und McCARTY ¹¹ eine neue Methode zum Nachweis des C-reaktiven Proteins, die sich durch ihre leichtere Ausführbarkeit und wesentlich höhere Empfindlichkeit den älteren Bestimmungsverfahren mit der Pneumokokken-C-Polysaccharidlösung bzw. Kapselschwellungsreaktion weit überlegen zeigte.

Erst jetzt war der Weg für eine breitere klinische Anwendung der CRP-Reaktion frei, deren wachsende Bedeutung aus einer Vielzahl von Veröffentlichungen - hauptsächlich während der beiden letzten Dezennien - hervorgeht. Es stellte sich nämlich bald heraus, daß das C-reaktive Protein nicht allein bei gewissen bakteriell verursachten Krankheitsbildern im Patientenserum nachweisbar war, sondern ebenso bei bestimmten allergischen Prozessen, z.B. der Polyarthritidis rheumatica, bei deren Erkennung, Therapie und Prognosestellung es wichtige Dienste leistet (BALDAUF ¹², MÜLLER ¹³, RUGGIERI ¹⁴, SHACKMAN ¹⁵, STOLLERMAN ¹⁶, VEST ¹⁷). In der Infarktdiagnostik gewann es besonders dann, wenn das EKG durch frühere Infarkte bereits verändert und daher zweideutig war, eine entscheidende Stellung, da ein erneutes Positivwerden der CRP-Reaktion trotz ihrer offensichtlichen Unspezifität den frischen Ge-

websuntergang im Herzmuskel bewies (KOZONIS¹⁸, KROOP¹⁹, LEVINGER²⁰, ROANTREE und RANTZ²¹, YOCUM²²). Außerdem bewährte es sich bei Ausschluß andersartiger Entzündungen als sicheres Differentialdiagnostikum zwischen Angina pectoris und Myokardinfarkt. Schließlich fand eine Reihe von Untersuchern (SHETLAR, BULLOCK, SHETLAR und PAYNE²³, SPRUNT und HALE²⁴) den pathologischen Eiweißkörper bei ausgedehnt metastasierenden Geschwülsten und malignen Systemerkrankungen, z.B. der Lymphogranulomatose, wobei gerade beim M. HODGKIN der Grad der positiven CRP-Reaktion nach ZACH und GEBERT²⁵ ein Spiegelbild des Krankheitsverlaufs darstellt und therapeutische und prognostische Hinweise gibt.

Fragestellung

Von verschiedenen Autoren wurde die CRP- Reaktion mit anderen Laboratoriumsuntersuchungen verglichen. LOSNER, VOLK und KANOF²⁶ legten in einer Publikation über 76 Bestimmungen bei Rheumatismusfällen den Gedanken nahe, daß zwischen dem CRP- und Plasmafibrinogenspiegel ein strenger Parallelismus bestehe. In der vorliegenden Arbeit soll nun der etwaige Zusammenhang zwischen diesen beiden Eiweißkörpern an Hand einmaliger und gleichzeitiger Bestimmungen des C- reaktiven Proteins und Fibrinogens bei Patienten der unterschiedlichsten Erkrankungen untersucht und dabei die Frage aufgeworfen werden, ob sich das beim Rheumatismus festgestellte, offenbar parallele Verhalten beider Reaktionen auch bei anderen Krankheitsgruppen bestätigt, ob sich also ganz allgemein zwischen beiden Reaktionen eine konkordante Beziehung nachweisen läßt oder nicht.

Methodik

Die Bestimmung des C- reaktiven Proteins wurde nach der Methode von ANDERSON und McCARTY¹¹ mit spezifischem Kaninchenantiserum (Fa. Schieffelin & Co., New York) vorgenommen:

In einem Kapillarröhrchen von ungefähr 0,9 mm innerem Durchmesser und annähernd 10 cm Länge werden zunächst 30 cmm Antiserum durch Kapillarattraktion aufgezogen, darnach die gleiche Menge des jeweils zu untersuchenden Serums. Jetzt wird das Röhrchen zwischen Daumen und Mittelfinger gefaßt, mehrfach hin und her geneigt, um eine völlige

Durchmischung beider Seren zu gewährleisten, und dann anschließend in einem (eigens zu diesem Zweck angefertigten und im Handel erhältlichen) Ständer mit einer Plastikmasse am Boden senkrecht aufgestellt. Zur Erleichterung der späteren Ablesung soll sich zwischen der Plastikmasse und dem unteren Ende des Serumgemisches eine Luftsäule von etwa 10 mm Höhe befinden.

Die Ablesung kann entweder nach zweistündiger Inkubation bei 37 °C oder - besser - nach zwölfstündigem Stehen bei Zimmertemperatur erfolgen. Der Grad der positiven Reaktion wird mit (+), was einer leichten Trübung entspricht, bis 4+ (unter Umständen 6+) bezeichnet, wobei die Zahlen die Höhe des Niederschlags in Millimetern ausdrücken.

Zur genauen quantitativen Bestimmung des CRP hat ZACH ²⁷ eine Modifikation dieser semiquantitativen Reaktion angegeben, die auf der Titerbestimmung des C-reaktiven Proteins bei fortlaufender Verdünnung des Probandenserums bei Überschuß des spezifischen Antiserums beruht.

Zur Bestimmung des Fibrinogens wurde - mit geringfügiger Abänderung - die von SCHULZ ²⁸ angegebene Methode angewandt, die sich auf die schon seit langer Zeit bekannte ⁺ Tatsache der Hitzedenaturierung dieses Eiweißkörpers stützt:

In einer 10 ml fassenden Spritze werden 1 ml 3,8-prozentiges Natrium citricum und 9 ml Patientenblut aufgezogen und anschließend in ein Zentrifugen-Glasröhrchen gespritzt. Durch viertelstündiges Zentrifugieren werden die geformten Blutbestandteile sedimentiert. Von dem auf diese Weise gewonnenen Plasma wird 1 ml unter Zuhilfenahme einer mit einer langen Kanüle bewehrten Spritze in ein Nisselröhrchen mit einer Graduierung bis 3 ml (lieferbar durch Fa. Hecht, Bernhausen/Wttbg.) bis zum Teilstrich 1 ml eingefüllt. Die Nisselröhrchen werden nun in ein vorbereitetes Wasserbad von 56 °C getaucht (das notfalls mit Hilfe eines wassergefüllten Becherglases, eines Thermometers und eines Bunsenbrenners leicht hergestellt werden kann) und 10 Minuten (mindestens 5, höchstens aber 10 Minuten) darin belassen. Es bildet sich dabei schon nach wenigen (ca. 2) Minuten eine

⁺ 1877 wurde von Frédérique die Hitzefällung des Fibrinogens als Bestimmungsmethode empfohlen und 1928 von Samson mit Kaskaröhrchen untersucht.

gallertige Ausfällung. Anschließend werden die Nisselröhrchen in einer Urinzentrifuge (mindestens) 10 Minuten lang bei 2 000 Umdrehungen zentrifugiert. Darnach ist das ausgefallene Hitzefibrin als weißer Niederschlag in der Röhrchenspitze sichtbar und seine Menge läßt sich mühelos an den eingravierten Teilstrichen ablesen.

Um die Genauigkeit der Bestimmungsmethode zu erhöhen, wurden in dieser Arbeit stets zwei Nisselröhrchen mit demselben Plasma beschickt und aus den beiden gewonnenen Werten das Mittel errechnet. Die normale Schwankungsbreite reicht von Teilstrich 0,4 bis 0,7 ml. Werte über 0,7 ml sind eindeutig erhöht, solche unter 0,4 ml erniedrigt.[§]

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde nach der Methode von WESTERGREN²⁹ synchron mit dem CRP und Fibrinogen bestimmt. Ein Einstundenwert bis 10 mm wird als normal, bis 20 mm als leicht erhöht, von 20 bis 50 mm als stärker und über 50 mm als stark erhöht betrachtet.

Material

Untersucht wurden 100 stationäre Patienten der Medizinischen Universitäts- Poliklinik Würzburg. Eine Auswahl des Krankengutes wurde insofern getroffen, als überwiegend solche Fälle studiert wurden, die aufgrund einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine positive CRP- Reaktion erwarten ließen und die noch keiner Steroid- bzw. ACTH- Therapie unterzogen worden waren, da diese Hormone sowohl den CRP- (HARRIS u. Mitarb.³⁰, ZIEGRA und KUTTNER³¹) als auch den Plasmafibrinogenspiegel und die BSG (FLETCHER u. Mitarb.³², VAUGHAN u. Mitarb.³³) senken. Das jeweilige Alter der Patienten blieb unberücksichtigt, weil es im Rahmen dieser Untersuchung bedeutungslos ist.

§ Zum Vergleich: Hitzefibrin/Kjeldahlfibrin

0,09 ml Hitzefibrin entsprechen ca. 625 mg% Kjeldahlfibrin					
0,07 "	"	"	"	500 "	"
0,04 "	"	"	"	300 "	"
0,02 "	"	"	"	180 "	"

Ergebnisse

Von den 100 untersuchten Fällen boten 63 eine positive CRP- Reaktion unterschiedlicher Stärke, bei 37 konnte der pathologische Eiweißkörper nicht nachgewiesen werden.

Die Gesamtzahl der CRP- positiven Patienten ließ sich nach dem Ergebnis der Hitzefibrinbestimmung in drei Gruppen aufteilen:

Die erste umfaßte 26 Kranke, die einen eindeutig erhöhten Plasmafibrinogenspiegel aufwiesen. Die BSG war dabei in allen Fällen stärker bis stark erhöht.

Eine Aufgliederung nach der klinischen Diagnose ergab, daß die Hälfte (13) der Patienten in dieser Gruppe an bösartigen Geschwülsten der verschiedenen Organe oder malignen Systemerkrankungen litt, wobei in sieben Fällen bereits mehr oder minder ausgedehnte Metastasen aufgetreten waren. Knapp ein Fünftel (5) war an entzündlichen Prozessen erkrankt. Zwei Patienten litten an einem Hypertonus. Zwei Kranke boten ein endokrines Leiden (Diabetes mellitus), wovon der erste außerdem ein MORGAGNI-Syndrom zeigte, der zweite wegen eines Oberbauch- Carcinoms schon unter den Geschwulstträgern aufgezählt wurde. Hinsichtlich der klinischen Diagnosen der fünf Einzelfälle sei auf Tabelle 1 verwiesen.

In der zweiten Gruppe wurden 35 Patienten zusammengestellt, die einen normalen Plasmafibrinogenspiegel aufwiesen. Die BSG war dabei in den meisten Fällen stärker bis stark erhöht (28), einige Male leicht erhöht (4), zweimal normal und einmal betrug sie 1/2.

Klinisch handelte es sich bei knapp einem Drittel (11) der Erkrankten um Träger bösartiger Geschwülste verschiedener Organe bzw. Organsysteme, wobei in vier Fällen sichere Metastasen nachgewiesen werden konnten. Herzerkrankungen verschiedener Genese lagen in fünf Fällen vor. Stoffwechsel- bzw. Hormondrüsenstörungen fanden sich bei vier Patienten, wovon der Diabetiker wegen seines Herzfehlers schon vorher aufgeführt wurde. Bei fast der Hälfte (17) der Untersuchten in dieser Gruppe spielen entzündliche Vorgänge eine Rolle, wobei von den drei Pleuritiden die mit dem Mitralklappenfehler schon weiter oben aufgezählt wurde. Die einzelnen Diagnosen der übrigen Fälle sind in Tabelle 2 zu finden.

In der dritten Gruppe (siehe Tabelle 3) sind zwei Fälle aufgeführt, die bei positiver CRP- Reaktion einen erniedrigten Plasmafibrinogenspiegel zeigten. Die BSG war beidemal stärker erhöht.

Klinisch wurde bei dem einen Patienten eine Hämochromatose, bei dem anderen mehrere Leiden, nämlich Diabetes mellitus, Hypertonie, Leberparenchymschaden und Akrodermatitis chronica atrophicans diagnostiziert.

Den 63 Fällen mit positiver CRP- Reaktion standen 37 Kranke gegenüber, in deren Seren der pathologische Eiweißkörper nicht nachzuweisen war. Auch bei diesen Patienten wurde eine weitere Aufgliederung nach dem Ergebnis der Hitzefibrin- Bestimmung durchgeführt.

Die erste Gruppe der CRP- negativen Kranken (siehe Tabelle 4) wurde von drei Fällen repräsentiert, die einen erhöhten Plasmafibrinogenspiegel aufwiesen. Die BSG war einmal stärker erhöht, zweimal normal.

Klinisch handelte es sich im ersten Fall um eine Hypertonie bei Arteriosklerose, Gallenstein (Tumor?) und neurocirculatorischer Dystonie. Bei dem zweiten Kranken lag ein Gamma- Plasmocytom mit Niereninsuffizienz (Nephrohydropse) vor. Im dritten Fall wurde ein Cholecystektomie- Syndrom bei Cor kyphoscolioticum diagnostiziert.

Die zweite Gruppe umfaßte 29 CRP- negative Kranken, deren Plasma einen normalen Fibrinogenspiegel zeigte. Die BSG war bei etwas über der Hälfte (15) der Untersuchten stärker bis stark erhöht, bei knapp einem Viertel (7) leicht erhöht, bei dem restlichen Viertel (7) normal.

Klinisch gehörten fünf Patienten zu den Trägern bösartiger Geschwülste bzw. maligner Systemerkrankungen, wobei in zwei Fällen eine sichere Metastasierung nachgewiesen wurde. Eine Patientin hatte ein Struma- Adenom (?), eine andere war gravide und litt an einer Thrombopenie, eine dritte an einer achlorhydrischen Anämie und Sideropenie. Die Diagnose Tricuspidalfehler wurde einmal gestellt, zweimal wurde eine Hypertonie diagnostiziert, wobei es sich in dem einen Fall um ein genuines Hochdruckleiden mit beginnender Renalisierung handelte, im anderen außerdem eine Niereninsuffizienz, Hyperazidität und Adipositas vorhanden war. An Stoffwechsel- bzw. endokrinen Störungen litten vier Patienten. Bei einer Frau wurde ein Hydrocephalus und eine Anorexia mentalis, bei einem Mann ein M. BOECK bei histaminrefraktärer Achylie festgestellt. Gut ein Drittel (11) aller Untersuchten in dieser Gruppe waren an entzündlichen Prozessen erkrankt. Ihre genauen Diagnosen wurden in Tabelle 5 festgehalten. Ein Patient litt an einer Hepatopathie mit Hypoproteinämie sowie Anämie.

In der dritten Gruppe wurden fünf CRP- negative Fälle zusammengestellt, die einen erniedrigten Plasmafibrinogenspiegel aufwiesen.

Die BSG war bei drei Kranken leicht erhöht, einmal normal und einmal betrug sie 0/0.

Die klinische Diagnose lautete einmal auf Diabetes mellitus. Im zweiten Fall lag eine splenomegale Lebercirrhose mit Ösophagusvarizen und Ulcus ventriculi vor. Eine Patientin war an Hypertonie erkrankt, eine andere litt an Gallenkoliken, kleinen Gallensteinen und Hyperazidität, eine dritte an Polycythämie und Melano- Ca.

Die nachfolgenden Tabellen (1 - 6) geben einen Überblick über das untersuchte Krankengut, das nach dem (positiven oder negativen) Ergebnis der CRP- Reaktion, dem (absteigenden) Verhalten der Hitzefibrinwerte und der (sinkenden) Höhe der BSG geordnet ist.

T a b e l l e 1

26 CRP- positive Fälle mit erhöhtem Hitzefibrin. BSG stärker bis stark erhöht

Tab. Nr.	Nr.d.K.-gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitze- fibrin	BSG
1	315/57	G., Anna	M. HODGKIN	19.9.57	4+	0,26	130/139
2	65/57	F., Emil	dekomp. Leber- cirrhose	22.5.57	4+	0,24	110/122
3	541/57	W., Babette	chron. Hepatitis	12.2.58	4+	0,15	108/115
4	4/57	G., Felix	Bronchial- Ca m. Herz-, Lebermetast.	15.5.57	4+	0,10	134/138
5	327/58	S., Agnes	Pleuraerguß (Pleu- ritis carcinomat.?)	26.9.58	4+	0,09	37/61
6	553/57	D., Josef	Hypernephrom m. Metastasen	12.2.58	4+	0,08	48/64
7	250/57	O., Käthe	Osteomyelofibrose	6.9.57	4+	0,08	61/100
8	170/57	E., Christina	Pleuritis exsudat.	26.6.57	3+	0,79	37/80
9	127/57	T., Georg	Hypernephrom, Gynäkomastie, Mammafibrose	29.5.57	3+	0,21	105/116
10	444/57	R., Walter	sek. chron. Poly- arthritis, Kniege- lenkserguß	3.12.57	3+	0,15	76/108
11	194/57	A., Franz	Hypernephrom m. Lungenmetastasen	19.7.57	3+	0,13	85/100
12	190/57	J., August	M. HODGKIN, Haut- erkrankung	18.7.57	3+	0,09	115/120

T a b e l l e 1

(Fortsetzung)

13	264/57	S., Marga	M. HODGKIN m. Wir- belmetastasen	5.9.57	3+	o,09	52/95
14	386/57	O., Georg	Diabetes, Ca im Oberbauch m. Leber- metast., Ascites, Narbenbulbus	4.12.57	3+	o,09	25/48
15	321/57	O., Pauline	Uterus- Ca	20.9.57	3+	o,08	112/143
16	228/57	B., Rosina	Lungen- Ca m. Hirnmetastasen	31.7.57	3+	o,08	109/115
17	117/57	M., Maria	Hypertonus	29.5.57	3+	o,08	57/87
18	184/57	B., Emma	Verschlußikterus?	23.7.57	2+	o,11	64/93
19	105/57	S., Gertrud	renaler Hypertonus, Tracheostoma	22.5.57	2+	o,08	65/88
20	403/57	B., Betty	chron. Hepatitis, Adipositas	27.11.57	2+	o,08	52/62
21	447/57	W., Else	Diabetes mellitus, MORGAGNI- Syndrom, Fettsucht	3.12.57	2+	o,08	22/34
22	290/57	B., Otto	Lungenemphysem, Bronchiektasien, Hautretikulose	9.9.57	1+	o,08	95/110
23	223/57	V., Franz	Kardia- Ca, Leber- parenchymschaden	31.7.57	1+	o,08	62/83
24	192/57	W., Heinz	Magen- Ca m. mul- tiplen Knochenme- tast. u. patholog. Frakturen, Lymph- angiosis carcino- matosa	23.7.57	1+	o,08	58/83
25	462/57	M., Franz	chron. Hepatitis, eosinophile Pleu- ritis, Bandwurm	19.7.57	1+	o,08	25/55
26	344/57	U., Leopold	KLIPPEL- TRENAUNY- Syndrom	3.10.57	(+)	o,08	31/38

T a b e l l e 2

35 CRP- positive Fälle mit normalem Hitzefibrin. BSG stärker bis stark erhöht (28), leicht erhöht (4), normal (2), 1/2 (1).

Tab. Nr.	Nr.d.K.- gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitze- fibrin	BSG
1	283/57	A., Johann	Bronchial- Ca, chron. Bronchitis	5.9.57	4+	0,07	105/115
2	174/57	B., Dora	histaminrefrakt. Achylie, Begleit- cholangitis, Leber- parenchymschaden, Sideropenie, Pleu- ritis exsudativa	18.7.57	4+	0,06	100/115
3	295/57	B., Paul	Endokarditis lenta	5.9.57	4+	0,06	52/94
4	296/57	G., Karlis	M. BECHTEREW	9.9.57	4+	0,05	90/120
5	96/57	H., Karl	chron. myeloische Leukämie	14.5.57	3+	0,06	100/155
6	273/58	S., Georg	metast. Pankreas- kopf- Ca, Leber- cirrhose	25.9.58	3+	0,05	130/135
7	313/57	G., August	chron. Bronchitis, Prostataadenom	19.9.57	2+	0,07	41/67
8	319/57	S., Erich	Hinterwandinfarkt	19.9.57	2+	0,07	30/55
9	298/57	B., Maria	Verdacht auf Bron- chial- Ca, Apoplexie	25.7.57	2+	0,07	5/7
10	82/57	G., Heinrich	Hämochromatose	20.5.57	2+	0,06	87/104
11	418/57	G., Konrad	Lappenpneumonie, Ca ?	28.11.57	2+	0,06	37/45
12	203/57	R., Kathinka	Magen- Ca m. Le- bermetast., Ulcus cruris, Arthrosis deform., Hyperto- nie, Adipositas	19.7.57	2+	0,05	40/62
13	430/57	M., Rudi	Prostatitis, Bla- senhalsentzündung, chron. Appendicitis	28.11.57	2+	0,05	32/41
14	A 70/58	M., Fritz	Myodegeneratio cor- dis arteriosklerot.	4.12.57	2+	0,05	26/34
15	297/58	L., Johann	metast. Neoplasma (Bronchial- Ca)	25.9.58	1+	0,07	52/70
16	543/57	S., Rosa	Schilddrüsen- Ca	12.2.58	1+	0,07	10/18

T a b e l l e 2

(Fortsetzung)

17	293/57	W., Sabine	Diverticulitis, ungeklärte BSG: 90/115 (25.9.57)	9.9.57	1+	o,06	68/90
18	254/57	K., Kathinka	dekomp. Lebercirrh., Ösophagusvarizen, akute Nephritis m. nephrot. Einschlag	6.9.57	1+	o,06	56/91
19	427/57	R., Anna	Sklerodermie	27.11.57	1+	o,06	49/76
20	262/57	T., Franz	Endangitis oblit., Sympathektomie	24.7.57	1+	o,06	33/50
21	389/57	K., Johann	Osteosarkom	28.11.57	1+	o,05	41/65
22	284/58	H., Hans	Pleuritis dia- phragmat. exsudat. (tuberculosa ?)	25.9.58	1+	o,05	40/76
23	299/57	G., Hans	komb. dekomp. Mi- traalklappenfehler, Lungenstauung, Diabetes mellitus	12.9.57	1+	o,05	25/36
24	332/58	S., Johann	Kutane Porphyrrie, Fettleber	2.10.58	1+	o,05	18/38
25	478/57	W., Karl	Pleuritis, Mitral- klappenfehler, ab- solute Arrhythmie	27.9.57	1+	o,05	1/2
26	336/58	A., Margarete	Ulcus im Pylorus- gebiet, Langmagen	2.10.58	1+	o,04	33/73
27	442/57	H., Ingeborg- Elisabeth	interstit. Nephri- tis, Sulfonamid- schaden	3.12.57	(+)	o,07	53/82
28	53/57	C., Katharina	Mamma- Ca m. Kno- chenmetastasen	16.5.57	(+)	o,06	51/84
29	280/57	G., Franz I	Hypazidität, Leber- schaden, chron. Hepatitis	5.7.57	(+)	o,06	45/62
30	338/57	H., Karl	Drüsenmetast., Ul- cus ventriculi, Duodenaldivertikel	3.10.57	(+)	o,06	41/57
31	213/57	S., Anton	M. BANG	24.7.57	(+)	o,06	19/30
32	466/57	H., Elisabeth	Collum- Ca III, M. OSLER	31.7.57	(+)	o,05	40/89
33	336/57	H., Anna	M. HODGKIN	27.9.57	(+)	o,04	36/70
34	340/57	K., Margarete	normocalcämische Tetanie	3.10.57	(+)	o,04	18/27
35	324/57	S., Karl	Leberschädigung (diff. großtropf. Verfettung bei chron. interstit. Hepatitis), Asthmaleiden	27.9.57	(+)	o,04	16/21

T a b e l l e 3

2 CRP- positive Fälle mit erniedrigtem Hitzefibrin. BSG stärker bis stark erhöht.

Tab. Nr.	Nr.d.K.-gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitze-fibrin	BSG
1	414/57	G., Ernst	Hämochromatose	27.11.57	1+	0,03	44/77
2	306/58	G., Luise	Diabetes mellitus, Hypertonie, Leber-, parenchymschaden, Akrodermatitis chron. atrophicans	1.10.58	(+)	0,03	22/45

T a b e l l e 4

3 CRP- negative Fälle mit erhöhtem Hitzefibrin. BSG stärker bis stark erhöht (1), normal (2).

Tab. Nr.	Nr.d.K.-gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitze-fibrin	BSG
1	157/57	S., Bilhildis	Hypertonie, Arteriosklerose, Gallenstein (Tumor ?), neurocirculator. Dystonie	26.6.57	-	0,85	25/40
2	60/57	D., Friedrich	Gamma- Plamocytom, Niereninsuffizienz (Nephrohydropse)	16.5.57	-	0,11	7/16
3	188/57	L., Josef	Postcholecystektomie- Syndrom, Cor kyphoskolioticum	24.7.57	-	0,09	9/26

T a b e l l e 5

29 CRP- negative Fälle mit normalem Hitzefibrin. BSG stärker bis stark erhöht (15), leicht erhöht (7), normal (7).

Tab. Nr.	Nr.d.K.-gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitze-fibrin	BSG
1	75/57	B., Aurelie	operiertes Mamma-Ca m. Schädel- u. Lungenmetast., Knochenmarksinsuffizienz, Enucleation	17.5.57	-	0,07	52/77
2	426/57	E., Marta	Lebercirrhose	27.11.57	-	0,07	45/63
3	557/57	B., Richard	Magen- Ca	12.2.58	-	0,07	30/53
4	214/57	F., Georg	M. BOECK, histaminrefrakt. Achylie	24.7.57	-	0,07	20/32
5	79/57	M., Ferdinand	Diabetes mellitus, Arteriosklerosis oblit., Carotis-Sinus- Syndrom	20.5.57	-	0,07	18/40
6	34/57	B., Fritz	Zustand nach BILLROTH II, Lebercirrhose	3.5.57	-	0,06	29/39
7	202/57	L., Georg	Bronchial- Ca	23.7.57	-	0,06	18/25
8	81/57	E., Josef	Hypertonus, Niereninsuffizienz, Hyperazidität, Adipositas	9.5.57	-	0,06	6/13
9	221/57	S., Katharina	entzündl. Prozeß d. re. Lunge (Emphysem-Bronchitis), Lungenemphysem, stat. Beschwerden	1.8.57	-	0,06	2/4
10	294/57	F., Emil	Lebercirrhose, Ösophagusvarizen	9.9.57	-	0,05	55/80
11	320/57	W., Margarete	Tricuspidalklappenfehler	19.9.57	-	0,05	48/65
12	178/57	P., Lydia	Mamma- Ca m. Metastasen, aplast. Anämie, Ikterus, Kreislaufversagen	25.7.57	-	0,05	42/75
13	258/58	J., Mathilde	Hepatitis	26.9.58	-	0,05	42/60
14	100/57	S., Katharina	Struma- Adenom ?	17.5.57	-	0,05	28/36
15	438/57	G., Franz II	chron. Hepatitis, Ca ?	28.11.58	-	0,05	21/36

T a b e l l e 5

(Fortsetzung)

16	329/58	S., Johanna	Thrombopenie, Gravidität	1.10.58	-	0,05	17/43
17	206/58	S., Stephan	Hyperthyreose, Verdacht auf Gallensteine	1.10.58	-	0,05	15/27
18	108/57	R., Cilli	Lambliasis, Miß- bildungen, Mega- colon	24.5.57	-	0,05	12/20
19	288/57	B., Julie	Porphyrie	12.9.57	-	0,05	11/22
20	323/58	S., Erhard	genuine Hyper- tension m. be- ginnender Renali- sierung, Carotis- Sinus- Syndrom	2.10.58	-	0,05	6/15
21	451/57	G., Franziska	Zustand nach Schilddrüsenop., Myxödem ?	3.12.57	-	0,04	38/48
22	229/57	H., Karl	Hämolyt. Ikterus, Lambliasis	1.8.57	-	0,04	28/67
23	326/58	E., Hildegard	Lymphadenitis nu- chalis toxoplasmot.	26.9.58	-	0,04	22/40
24	282/57	B., Julianna	Hydrocephalus, Anorexia mentalis	6.9.57	-	0,04	21/43
25	343/57	H., Helene	op. Gallenblase, Postcholecystekto- mie- Syndrom, Leber- schaden, chron. Hepatitis	3.10.57	-	0,04	14/23
26	181/57	H., Amanda	Anämie, Hepato- pathie, Hypoprotein- ämie	25.7.57	-	0,04	9/12
27	316/58	H., Wolfgang	M. HODGKIN	25.9.58	-	0,04	7/16
28	272/57	L., Emma	Hepatitis	29.7.57	-	0,04	7/12
29	273/57	S., Pauline	achlorhydr. An- ämie, Sideropenie	6.9.57	-	0,04	6/17

Tabelle 6

5 CRP- negative Fälle mit erniedrigtem Hitzefibrin. BSG leicht erhöht (3), normal (1), 0/0 (1).

Tab. Nr.	Nr.d.K.-gesch.	Familien- u. Vorname d.P.	Klin. Diagnose	Tag d. Untersuchung	CRP	Hitzefibrin	BSG
1	334/58	F., Emmy	Diabetes mellitus	2.10.58	-	0,03	16/30
2	272/58	S., Karl	splenomegale Lebercirrhose, Ulcus ventriculi, Ösophagusvarizen	26.9.58	-	0,03	11/22
3	450/57	D., Mina	Hypertonie	4.12.57	-	0,03	11/20
4	304/58	L., Paula	Gallenkoliken, kleine Gallensteine, Hyperazidität	1.10.58	-	0,03	8/20
5	289/57	K., Maria	Polycythämie, Melano- Ca	12.9.57	-	0,02	0/0

Die Ergebnisse der jeweils gleichzeitigen CRP- und Hitzefibrin-Bestimmungen sind außerdem in Fig. 1 (Seite 16) veranschaulicht.

Zwischen den CRP- und Fibrinogenwerten der 26 Kranken mit positiver CRP- Reaktion und erhöhtem Hitzefibrin (Tabelle 1) besteht ein vollkommener Parallelismus. Bei diesen Fällen verhält sich auch die BSG sowohl zum CRP- (siehe Fig. 2, Seite 17) als auch zum Fibrinogenspiegel (siehe Fig. 3, Seite 18) im großen und ganzen konkordant.

Eine völlige Diskordanz findet sich dagegen im Verhalten des C- reaktiven Proteins und Plasmafibrinogens bei den 35 Patienten mit positiver CRP- Reaktion und normalem Hitzefibrin (Tabelle 2). Die BSG zeigt auch hier einen strengen Parallelismus zu den CRP- Werten und auf der anderen Seite eine ebenso große Diskrepanz zu den Plasmafibrinogenwerten.

Den beiden Fällen mit positiver CRP- Reaktion und erniedrigtem Hitzefibrin (Tabelle 3) kommt aufgrund der kleinen Zahl nur eine geringe Beweiskraft zu. Es findet sich eine krasse Diskordanz zwischen den übereinstimmenden CRP- und BSG- Werten einerseits und dem Plasmafibrinogenspiegel andererseits.

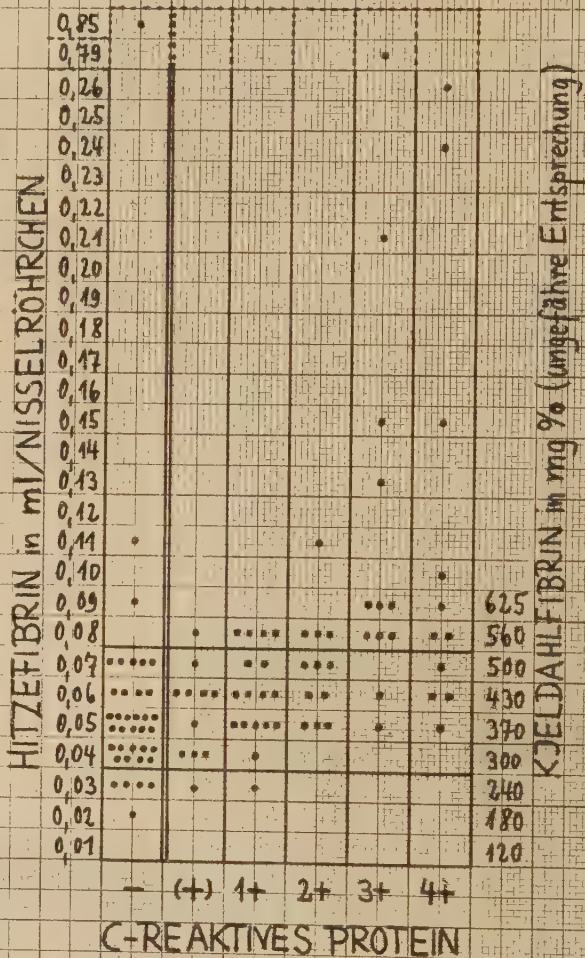


Fig. 1. - Vergleich von CRP und Hitzefibrin
in 100 gleichzeitigen Bestimmungen.

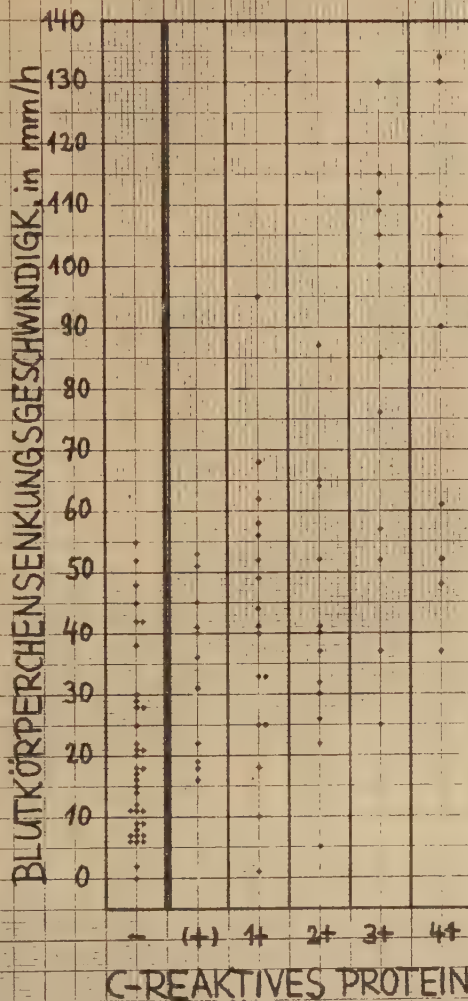


Fig. 2.- Vergleich von CRP und Blutkörperchensenkungs-
geschwindigkeit in 100
gleichzeitigen Bestimmungen.

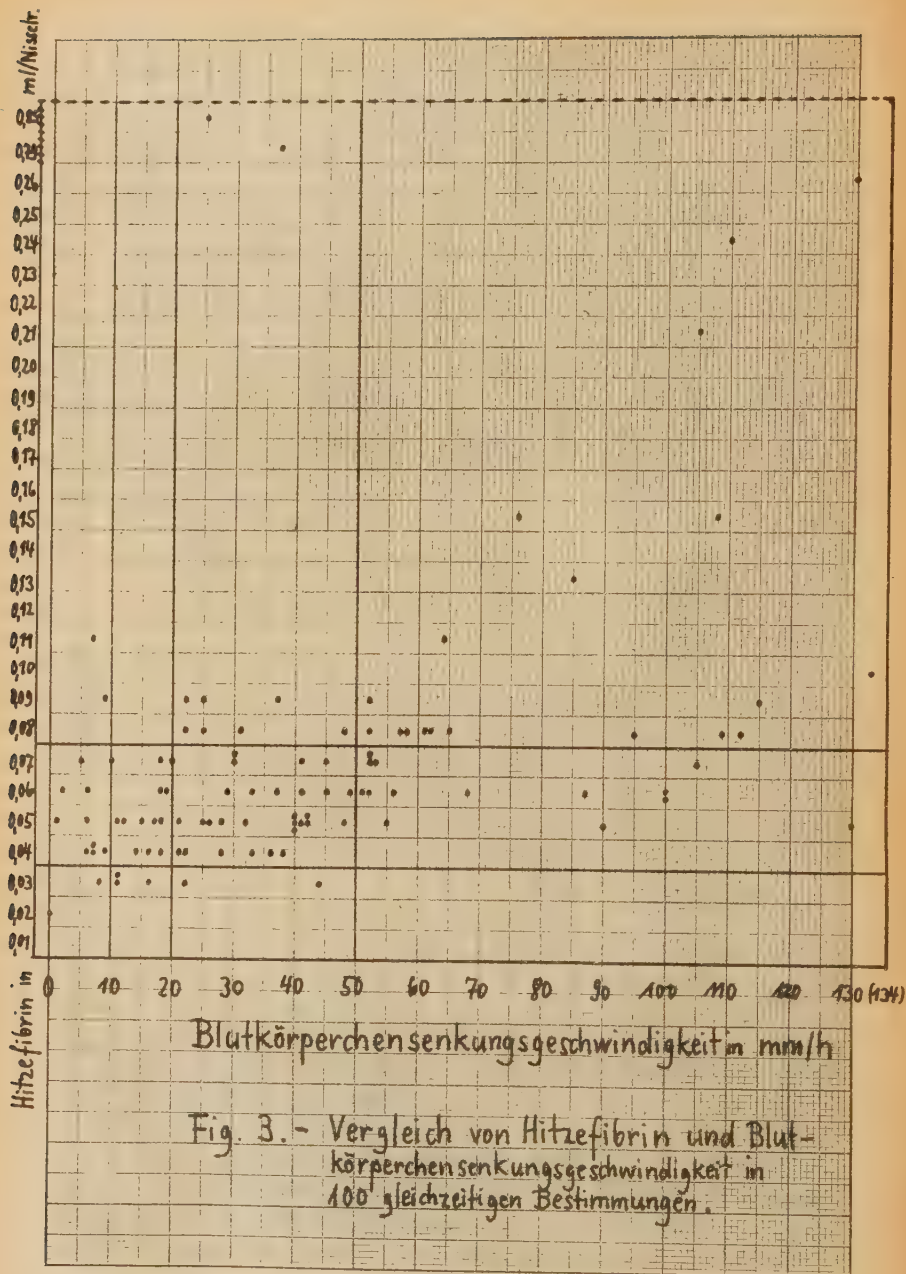


Fig. 3. - Vergleich von Hitzefibrin und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in 100 gleichzeitigen Bestimmungen.

Was soeben über die schwache Beweiskraft der kleinen Zahl gesagt wurde, gilt auch für die drei Patienten der Tabelle 4. Dem Fehlen des pathologischen Eiweißkörpers stand in diesen Fällen ein mehr oder minder erhöhter Plasmafibrinogenspiegel gegenüber, was sich - vom Negativen her - als völlige Diskordanz auffassen ließ. Während die beiden normalen BSG- Werte mit der negativen CRP- Reaktion gut übereinstimmten, zeigte der dritte BSG- Wert, der stärker erhöht war, ein abweichendes Verhalten. BSG und Plasmafibrinogen korrelierten nur in einem Beispiel, in den beiden anderen verhielten sie sich diskordant.

Bei den 29 CRP- negativen Kranken mit normalem Hitzefibrin (Tabelle 5) ließ sich - ebenfalls in negativer Hinsicht - von einem vollständigen Parallelismus beider Reaktionen sprechen. Interessanterweise bestand in dieser Patientengruppe im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungsergebnissen zwischen der negativen CRP- Reaktion und der BSG nur in knapp 25 % der Fälle konkordantes, hingegen in über 75 % diskordantes Verhalten. Auch die Plasmafibrinogen- und BSG- Werte zeigten ein gleich schlechtes Korrelationsverhältnis.

Bei den Patienten der Tabelle 6 fielen mit dem Fehlen des C- reaktiven Proteins erniedrigte Hitzefibrinwerte zusammen, was man - mit gewissen Vorbehalten - ebenfalls als Konkordanz zu deuten geneigt sein könnte. Auch hier war wie in der vorangehenden Gruppe die Korrelation zwischen der negativen CRP- Reaktion und der BSG schlecht, d.h. nur bei 40 % der Gesamtzahl lag konkordantes, dagegen bei 60 % diskordantes Verhalten beider Reaktionen vor. Dasselbe ungünstige Verhältnis galt auch für die Beziehung zwischen Plasmafibrinogenspiegel und BSG.

Diskussion und kritische Auswertung

Unter dem in dieser Arbeit erfaßten heterogenen Krankengut befand sich nur ein einziger Rheumatismuspatient, und zwar eine sekundäre chronische Polyarthrititis mit Kniegelenkserguß (Tabelle 1). Einer stark positiven CRP- Reaktion (3+) entsprach in diesem Fall ein hohes Hitzefibrin (0,15 ml/Nisselröhrchen) und eine stark erhöhte BSG (76/108). Deckt sich die hier gefundene Konkordanz zwischen CRP- und Plasmafibrinogenwert auch völlig mit den Ergebnissen, die LOSNER und Mitarbeiter²⁶ bei der reihenmäßigen Untersuchung von 39 Rheumatismuskranken gewannen, so läßt sich jedoch aufgrund dieses Einzelfalles keine verbindliche Aussage über das Verhalten der beiden Reaktionen bei der Polyarthrititis machen.

Was aber die Beziehung zwischen dem CRP und Plasmafibrinogen im allgemeinen betrifft, so zwingen die bei den CRP- positiven Patienten gewonnenen Resultate - 41,3 % Konkordanz : 58,7 % Diskordanz - dazu, ein konkordantes Verhalten beider Reaktionen zu verneinen.

Nur wenn man den Ergebnissen der CRP- negativen Kranken bei der Entscheidung dieser Frage dieselbe Beweiskraft wie denen der CRP- positiven zubilligte, was gewiß nicht ohne Vorbehalt geschehen sollte, da sich bei den Fällen mit negativer CRP- Reaktion zwischen dem Fehlen des pathologischen Eiweißkörpers und dem normalen bzw. erniedrigten Fibrinogenspiegel eine 91,9 %- ige Übereinstimmung errechnete, schlug das obige Verhältnis - diesmal jedoch auf die Gesamtheit der Untersuchten bezogen - in 60 % Konkordanz : 40 % Diskordanz um. Doch selbst jetzt erschiene die Annahme eines groben, geschweige denn strengen Parallelismus beider Reaktionen noch nicht gerechtfertigt.

Dieses Ergebnis erscheint im Licht der neueren CRP- Forschung verständlicher. Nachdem über die Position des C- reaktiven Proteins im Eiweißspektrum lange Zeit differente Vorstellungen herrschten - ABERNETHY² fand es mit der Albuminfraktion vergesellschaftet, PERLMAN und Mitarb.³⁴ lokalisierten es in der α_1 - Globulinfraktion, WOOD und Mitarb.³⁵ sowie GAUTIER und SCHEIDEGGER³⁶ in der β - Globulinfraktion, PHILIPSON und TVETERÅS³⁷ zwischen β - und γ - Globulinfraktion, HEDLUND und BRATTSTEN³⁸ sowie BUSTAMANTE und Mitarb.³⁹ aufgrund immunoelektrophoretischer Untersuchungen mit polyvalentem Serum in der γ - Globulinfraktion - , ist heute diese Frage von ZACH und ZIMMERMANN⁴⁰ mittels Durchlauf- und Immunoelektrophorese unter Verwendung monovalenten Serums dahingehend beantwortet, daß der pathologische Eiweißkörper die elektrophoretische Beweglichkeit eines γ - Globulins aufweist.

Es wäre nun höchst verwunderlich, wenn zwei so verschiedene Proteine dem gleichen Reaktionsmechanismus gehorchten.

Das ist auch deshalb unwahrscheinlich, weil sich beide Eiweißkörper wohl in ihrer Herkunft unterscheiden. Während nach GAUTIER und SCHEIDEGGER die Denaturation gewisser normaler Proteine des Mesenchyms in Form passiver Nekrosen beim Herzinfarkt bzw. bestimmten malignen Prozessen oder nach Art zahlreicher, kleinerer Gewebszerstörungen beim Entzündungsge-
schehen möglicherweise die Quelle des CRP bildet, dürfte die Produktions-
stätte des Fibrinogens in der Leber zu suchen sein, da der Fibrinogenspiegel bei passiver Stauung dieses Organs infolge Herzversagens stark ab-
fällt^{41, 42}, auch wenn ein aktiver entzündlicher Prozeß vorliegt, der

bekanntlich zu einer Erhöhung der Konzentration dieses Eiweißkörpers im Plasma führen müßte.

Ein Vergleich zwischen den CRP- und BSG- Werten ergab in Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Autoren ^{12, 17, 20, 43} einen mehr oder weniger weitgehenden Parallelismus beider Reaktionen, wobei die Korrelation in Abhängigkeit vom Krankengut - 95 %- ige Konkordanz bei den CRP- positiven Fällen, 71 %- ige Konkordanz bei allen Untersuchten in Auswirkung der 70 %- igen Diskordanz bei den CRP- negativen Patienten - einer stärkeren Schwankung unterworfen war.

Eine Überraschung schien dagegen das Ergebnis des Vergleichs zwischen Hitzefibrin- und BSG- Werten zu enthalten, da es entgegen der Auffassung der meisten früheren Untersucher ^{32, 44, 45}, daß zwischen Plasmafibrinogenkonzentration und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit im allgemeinen ein enger Parallelismus bestehe, in nur 39 der 100 gleichzeitigen Bestimmungen ein konkordantes, in den restlichen 61 jedoch ein diskordantes Verhalten beider Reaktionen erkennen ließ, wobei die Diskordanz bei den CRP- positiven Patienten (54 % Diskordanz : 46 % Konkordanz) noch von der bei den CRP- negativen (73 % Diskordanz : 27 % Konkordanz) überboten wurde.

Die Ursache dieses scheinbar widerspruchsvollen Befundes dürfte in der Vielzahl der Faktoren zu suchen sein, die neben der sicher wesentlichen Plasmafibrinogenkonzentration - nach GRAY und MITCHELL ⁴⁶ steigert eine Zunahme dieses Proteins um 0,2 g% den Einstundenwert der BSG um 300 % - die Erythrocytensedimentation in beschleunigendem oder verlangsamendem Sinn beeinflussen. Unter diesen Faktoren ist die Plasmakonzentration der Globuline von besonderer Bedeutung, da nach dem eben zitierten Autor ⁴⁶ eine Vermehrung der γ - Globuline um 0,4 g% die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen um 100 % erhöht.

Aufgrund elektrophoretischer Untersuchungen, die über eine Periode von acht Jahren bei einem durch hohe Blutsenkungsreaktionen ausgezeichneten heterogenen Krankengut durchgeführt wurden, anerkannten MALMROS und BLIX ⁴⁷ die Schwierigkeit, die BSG mit Einzelbestandteilen des Plasmas in Beziehung zu setzen, und stellten fest, daß die Korrelation je nach dem verwendeten klinischen Material schwankte.

Die von diesen Autoren ⁴⁷ beobachteten Fälle von Hyperglobulinämie unbekannten Ursprungs, bei denen eine sehr hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mit einem normalen Plasmafibrinogenspiegel korrespon-

dierte, erscheinen in diesem Zusammenhang sehr aufschlußreich.

Hier sei nochmals auf die auffallend gute Korrelation (95 % Konkordanz) zwischen BSG und C- reaktivem Protein hingewiesen.

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Klärung des Zusammenhangs zwischen dem C- reaktiven Protein und dem Plasmafibrinogenspiegel.

Aufgrund der Ergebnisse einmaliger und gleichzeitiger Bestimmungen dieser beiden Eiweißkörper bei 100 Patienten der verschiedensten Erkrankungen - das CRP wurde nach der Methode von ANDERSON und McCARTY ¹¹, das Plasmafibrinogen nach der gering modifizierten Methode von SCHULZ ²⁸ bestimmt - muß eine Konkordanz beider Reaktionen abgelehnt werden.

Zwischen CRP- und BSG- Reaktion fand sich ein mehr oder weniger weit gehender Parallelismus.

Dagegen überwog beim Vergleich der Hitzefibrin- mit den BSG- Werten das diskordante Verhalten beider Reaktionen.

Für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats sage ich Herrn Professor Dr. F r a n k e meinen herzlichen Dank. Ebenso herzlich danke ich Herrn Dr. Z a c h für die mir erteilten Ratschläge.

LITERATUR

1. TILLET, W. S., and T. FRANCIS jr. J. of Exper. Med. 52, 561 (1930)
2. ABERNETHY, T. J., and O. T. AVERY J. of Exper. Med. 73, 173 (1941)
3. ASH, R. J. Infect. Dis. 53, 89 (1933)
4. HEDLUND, P. Acta Med. Scand. (Stockh.)
Suppl. 196, 579 (1947)
5. McLEOD, C. M., and O. T. AVERY J. of Exper. Med. 73, 183 u. 191 (1941)
6. LÖFSTRÖM, G. Acta Med. Scand. (Stockh.)
Suppl. 141, 113, 1 (1943)
7. LÖFSTRÖM, G. Brit. J. Exper. Path. 25, 21 (1944)
8. LÖFSTRÖM, G. Acta Med. Scand. (Stockh.)
Suppl. 196 (1947)
9. ANDERSON, H. C., and M. McCARTY J. of Exper. Med. 93, 173 (1941)
10. McCARTY, M. J. of Exper. Med. 85, 491 (1947)
11. ANDERSON, H. C., and M. McCARTY Amer. J. Med. 8, 445 (1950)
12. BALDAUF, H., und W. C. MEYER Medizinische 1957, 377
13. MÜLLER, W., und H. J. KÄHLER Dtsch. Med. Wschr. 1957, 1410
14. RUGGIERI, P. A. J. Med. Soc. New Jersey 52, 500 (1955)
15. SHACKMAN, N. H., E. T. HEFFER, and I. G. KROOP Amer. Heart J. 48, 599 (1954)
16. STOLLERMAN, G. H., S. GLICK, D. J. PATEL, I. HIRSCHFELD, and J. H. RUSOFF Amer. J. Med. 15, 645 (1953)
17. VEST, M., und J. MARTI Schw. Med. Wschr. 1957, 782
18. KOZONIS, M. C., and J. GUREVIN Ann. Int. Med. 46, 79 (1957)
19. KROOP, I. G., and N. H. SHACKMAN Amer. J. Med. 22, 90 (1957)
20. LEVINGER, E. L., H. LEVY, and S. K. ELSTER Ann. Int. Med. 46, 68 (1957)
21. ROANTREE, R. J., and L. A. RANTZ Arch. Int. Med. 96, 674 (1955)
22. YOCUM, R. S., and A. A. DOERNER Arch. Int. Med. 99, 74 (1957)
23. SHETLAR, M. R., J. A. BULLOCK, C. L. SHETLAR, and R. W. PAYNE Proc. Soc. Exper. Med. 88, 107 (1955)

24. SPRUNT, D. H., and W. M. HALE Proc. Amer. Soc. Canc. Res.
2, 47 (1955)
25. ZACH, J., und E. GEBERT Ärztl. Wschr. 1958, 308
26. LOSNER, S., B. W. VOLK, and Amer. Heart J. 50, 100 (1955)
A. KANOF
27. ZACH, J. Klin. Wschr. 1957, 936
28. SCHULZ, F. H. Ärztl. Labor. 1956, Heft Nr. 8
29. WESTERGREN, A. Amer. Rev. Tuberc. 14, 94 (1926)
30. HARRIS, T. N., S. FRIEDMAN, and Amer. J. Med. Scienc. 234, 259 (1957)
J. TANG
31. ZIEGRA, S. R., and A. G. KUTTNER Amer. J. Med. Scienc. 222, 516 (1951)
32. FLETCHER, A. A., J. A. DAUPHINEE, J. Clin. Invest. 31, 561 (1952)
and M. A. OGRYZLO
33. VAUGHAN, J. H., T. B. BAYLES, and Proc. Soc. Exper. Biol. and
C. B. FAVOUR Med. 76, 274 (1951)
34. PERLMAN, E., J. G. M. BULLOWA and J. Exper. Med. 77, 97 (1943)
R. GOODKIND
35. WOOD, H. F., M. McCARTY, and J. Exper. Med. 100, 71 (1954)
R. J. SLATER
36. GAUTIER, A., et J. J. SCHEIDEGGER Schw. Med. Wschr. 1957, 950
37. PHILIPSON, L., et E. TVETERAS^O Acta paediat. (Uppsala) 46, 1 (1957)
38. HEDLUND, P., and I. BRATTSTEN Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 99 (1955)
39. BUSTAMANTE, V., J. ARINO, et Presse méd. 1957, 313
L. MANUEL Y PINIÉS
40. ZACH, J., und K. ZIMMERMANN Klin. Wschr. 1959, 160
41. WHIPPLE, G. H. Amer. J. Physiol. 33, 50 (1914)
42. MANN, F. C., and J. L. BOLLMANN Proc. Staff Meet., Mayo Clinic, 4,
328 (1929)
43. SCHLEGEL, B., und T. BEHREND Zschr. Rheumaforsch. 1957, 182
44. FAHRAEUS, R. Physiol. Rev. 9, 241 (1929)
45. HAM, T. H., and F. C. CURTIS Medicine 17, 447 (1938)
46. GRAY, S. J., and E. B. MITCHELL Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.
51, 403 (1942)
47. MALMROS, H., and G. BLIX Acta Med. Scand. Suppl. 170, 280 (1946)

LEBENS LAUF

Am 4. September 1931 wurde ich in Schöllkrippen bei Alzenau als erster Sohn des Betriebselektrikers Josef Schmitt und dessen Ehefrau Maria, ledige Müller, geboren.

Nach dem Besuch der unteren Volksschulklassen in Sommerkahl und Sailauf trat ich in das Humanistische Gymnasium in Aschaffenburg über, wo ich im Sommer 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Medizin in Würzburg. Dort bestand ich im Frühjahr 1955 die Ärztliche Vorprüfung.

Im Verlauf meiner sechs klinischen Semester besuchte ich die Universitäten Kiel, Innsbruck, Wien und Würzburg. An der letztgenannten Universität beschloß ich im Herbst 1958 das Medizinstudium mit der Ärztlichen Prüfung.

Anschließend war ich ein halbes Jahr als Medizinal-Assistent am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Karl Schmitt

